

CT

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-124128

⑤ Int.Cl.⁵

A 61 K 9/70

識別記号

3 7 5
3 0 5
3 8 3

庁内整理番号

7038-4C
7038-4C
7038-4C

④ 公開 平成4年(1992)4月24日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑬ 発明の名称 肛門部疾患治療用貼付剤

⑭ 特 願 平2-243352

⑮ 出 願 平2(1990)9月13日

⑯ 発 明 者 柳 橋 憲 夫 神奈川県中郡二宮町二宮87-16
 ⑯ 発 明 者 小 島 信 雄 東京都杉並区阿佐ヶ谷南1-37-3
 ⑰ 出 願 人 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
 ⑱ 代 理 人 弁理士 白村 文男

明 細 書

1. 発明の名称

肛門部疾患治療用貼付剤

2. 特許請求の範囲

1. 伸縮性の支持体上に、温度25℃、相対湿度60%における180℃剥離力が50～300g/50mm幅である粘着剤層を設けたことを特徴とする肛門部疾患治療用貼付剤。

2. 肛門部疾患の治療を促進する薬剤として、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、殺菌消毒剤および止血剤から選ばれる1種または2種以上の薬剤を粘着剤層に配合した請求項1記載の肛門部疾患治療用貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、肛門部疾患治療用の貼付剤に関し、詳しくは、肛門部に貼付することにより肛門疾患部の外来刺激からの保護、出血等による下着汚れの防止、薬剤治療効果の向上等を企図する

ものである。

従来の技術

従来、肛門部の疾患の薬剤による治療では、軟膏剤の塗布、座薬の挿入がほとんどであり、治療効果には限界があった。そこで、肛門部の疾患治療は、手術などの外科的手段に頼ることが多いが、この場合にも、通常、肛門部の手術では縫合しないことから、傷口にガーゼまたは生理用ナプキン等を当て、上皮の再生を待つ必要があった。

このように、従来の軟膏剤、座薬には、

① 治療効果が不確実である

② 効果の持続性がない

等の欠点があり、また当然のことではあるが、

③ 患部の保護作用がない

④ 出血などの際、止血できないため下着を汚す

という問題があった。

手術後に用いるガーゼ、生理用ナプキンなどは、適当な固定方法がないため、体を動かすと

ずれてしまい、外来刺激から患部を保護することができなくなったり、手術後の体液や出血により下着が汚れてしまうという問題があった。

そこで、上記の問題を解決するために、肛門部に貼付する貼付剤が検討されているが、従来の貼付剤は剥れやすく、短時間で完全に剥れ落ちたり、一部が剥れて患部を刺激するという問題があった。

発明が解決しようとする課題

本発明は、剥れにくく長時間に亘って患部に保持され、しかも、異和感が少なく、剥す時は容易に剥れて患部を刺激しない肛門部疾患治療用の貼付剤を提供するものである。

発明の構成

本発明の肛門部疾患治療用貼付剤は、伸縮性の支持体上に、温度25℃、相対湿度60%における180°剥離力が50～300g/50mm幅である粘着剤層を設けたことを特徴とする。

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。
人体でも肛門部皮膚は特に動きが激しく、貼

方向)が伸縮するものが好ましい。

また、伸縮性の支持体は、50%モジュラスが0.1～2.0kg/5cmで、かつ、50%伸長時の伸長回復率が40%以上のものが好ましい。50%モジュラスは、1.5倍の長さに引き伸ばすために必要な荷重であり、50%伸長時の伸長回復率は、1.5倍に引き伸ばし、元に戻したときの支持体の伸びの戻りである。

50%モジュラスおよび50%伸長時伸長回復率は以下のようにして測定される。すなわち、50mm×300mmの試片につき抗張力試験機を用いて、試長200mm、引張速度200mm/minで100mmまで引き伸ばし、この強度(Kg)を測定し50%モジュラスとする。さらに同速度で元の位置まで戻し、再度同速度で引き伸ばす。この時の初期の長さA(100mm)、残留伸びB(mm)をチャート紙より読み取り、次式より50%伸長時伸長回復率を算出する。

$$50\%伸長時伸長回復率(\%) = \frac{A-B}{A} \times 100$$

180°剥離力は、以下のようにして測定される。

付剤がしっかりと付着するためには、柔軟で伸縮性が高い基布と、強い粘着力の膏体が必要とされる。しかし、痔疾などの肛門部疾患の場合は、粘膜が敏感になっているため、粘着力が強すぎると、粘膜に対する刺激が強く、出血などの原因となってしまう。

そこで、本発明では、温度25℃、相対湿度60%で測定したときの180°剥離力が50～300g/50mm幅、好ましくは100～250g/50mm幅である粘着剤層と、伸縮性の支持体とが組み合わされて用いられる。

粘着剤層の剥離力が50g/50mm幅未満では十分な粘着力が得られないため剥離しやすい。一方、300g/50mm幅を超えると、肛門部粘膜に対する刺激となり、剥離時に出血などの原因となることがある。

また、支持体に伸縮性がないと、肛門部の動きに追従できずに剥離してしまう。本発明の支持体は、縦方向あるいは横方向の一方向のみが伸縮性を示すものでもよいが、縦横両方向(全

すなわち、50mm×150mmの試片をヒトの手のひらに、長さ150mmのうちの50mmを貼付し、180°に折り返した先端を抗張力試験機を用いて、引張速度200mm/minで引っ張り、手のひらより剥離させるときの、最大の張力(g)を測定し、このときの張力を180°剥離力とする。

本発明の粘着剤層は、例えば、水溶性高分子、鉱物性粉末、硬化剤および水を十分に練り合わせた膏体を支持体上に塗工することにより得られ、この組成を調整することにより、特に水溶性高分子および硬化剤の種類、配合量を選択することにより、180°剥離力を調整できる。

上記の粘着剤層を有する貼付剤は、剥れにくく、長時間に亘って患部を保護する。また、さらに粘着剤層中に、肛門部疾患の治療を促進する薬剤を配合した場合は、長時間に亘った薬効が持続するため、治療効果が高められる。

次に、粘着剤層の各成分について説明する。

水溶性高分子としては、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニ

ルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、アラビアガム、トラガントガム、カラヤガム、メチルビニルエーテル/無水マレイン酸共重合体などが挙げられる。これら高分子は2種以上混合して用いることが好ましく、特にポリアクリル酸および/またはポリアクリル酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロースナトリウムに他の高分子を混合して用いることが好ましい。

これら水溶性高分子の配合量は、選択する高分子、その重合度によっても異なるが、通常5～25重量%(v/v)の範囲で膏体中に配合される。

硬化剤としては、速効的に作用するものよりも徐々に作用するものが好ましく、例えば、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ジヒドロキシア

ルミニウムアミノアセテートなどが挙げられる。

硬化剤の配合量は、膏体中に0.03～1.0重量%(v/v)が好適である。

鉱物性粉末としては、例えば、カオリン、ベントナイト、モンモリロナイト、酸化亜鉛、酸化チタン、無水ケイ酸などが挙げられ、通常、膏体中に3～10重量%(v/v)配合される。

肛門部疾患の治療を促進する薬剤としては、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、殺菌消毒剤、止血剤などがあり、これらは単独で用いても2種以上混合してもよく、配合量は通常、膏体に対して0.01～5.0重量%である。これら薬剤についての具体例を挙げれば以下の通りである。

(1) 局所麻酔剤

塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸クロロプロカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸ジソカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、メビバカイン、塩酸ブビバカイン、塩酸コカイン、塩酸カタカイン、塩酸

プロピトカイン、ヘキシチオカイン、塩酸ブタニリカイン、塩酸オキシプロカイン、ター・カイン、塩酸メプリルカイン、塩酸ビペロカインなど

(2) 鎮痛消炎剤

メフェナム酸、フルメナム酸、インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ブフェキサマック、トリベノシドなど

(3) 抗ヒスタミン剤

塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、塩酸クロフェノキサミン、マレイン酸カルビノキサミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸イソチベンジル、塩酸クレミゾール、クレマスチンなど

(4) 副腎皮質ホルモン剤

酢酸コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、酢酸

プレドニゾン、コハク酸プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、フルコートロン、フルランドレノロン、フルオシノロンアセトニド、フルメタゾン、フルオロメソロン、プロピオン酸ベクロメタゾンなど

(5) 殺菌消毒剤

アクリノール、アクリノフラビン、ニトロフラゾン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、ボンビドンヨードなど

(6) 止血剤

トロンビン、フィトナジオン、硫酸プロタミン、ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロム、カルバゾクロムスルフォン酸ナトリウム、ルチン、ヘスベリジン、ノスカノール、エビネフリン、塩化リゾチームなど

膏体中には、上記の他に、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール等の保湿剤、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤を配合することができる。

本発明に用いる支持体の種類としては、織布、編布、不織布、高分子フィルムまたはこれら積層体等いずれでも良いが、特に不織布または不織布と高分子フィルムとの積層体が好ましい。不織布の素材は特に限定されないが、熱可塑性繊維単独または熱可塑性繊維と非熱可塑性繊維の混紡であることが望ましい。また、高分子フィルムとしては、ウレタン系高分子フィルムが好ましい。

熱可塑性繊維としては、ポリエステル繊維、ポリエチレン繊維、ポリプロピレン繊維、ポリアミド繊維、ポリ塩化ビニル繊維、ポリビニルアルコール繊維など挙げられ、これらは単独で、または2種以上混合して用いられる。非熱可塑性繊維としてはレーヨン、キュブラ、麻、絹な

どが挙げられる。

これらの繊維を用いて不織布を製造する方法は、特に限定されないが、例えば、熱収縮率の異なる2種の繊維を貼り合わせた繊維を、ニードルパンチ法などにより交絡一体化し、加熱処理により、熱収縮を起こさせて伸縮性とする方法がある。

本発明の貼付剤は、前述の支持体に公知の方法により膏体を塗工することにより製造することができる。このとき、膏体の厚さは100～3000 μ m、特に200～2000 μ mとすることが好適である。なお、本発明の貼付剤の形状は患部の状態に応じて、円形状、楕円形状など適宜の形状とすることができる。

発明の効果

本発明によれば、特定の180°剥離力を有する粘着剤層と支持体とを組み合わせることで肛門部疾患治療用貼付剤とすることにより、適度な粘着力でしっかりと付着し、患部を長時間覆い、外部からの刺激を確実に遮蔽するために患部の保護

作用が高く、しかも、使用時の異和感や剥離時の刺激が軽減される。

また、貼付剤中に肛門部疾患治療に有効な薬剤を配合した際には、薬効が長時間に亘って持続するために、治療効果が高い。

さらに、本発明の貼付剤は、患部に適切に固定されるため、患部から出血等が起こったときでも、下着への汚れの付着が防止できる。

実験例1

本発明品および比較品を調製し、それらの局所麻酔効果の持続性および使用性を試験した。以下、(1)本発明品の調製、(2)～(4)比較品A～Cの調製、(5)試験方法、(6)試験結果の順に詳述する。

(以下余白)

(1) 本発明品

塩酸ジブカイン	0.5 重量部
酢酸ヒドロコルチゾン	0.3 重量部
酸化亜鉛	10.0 重量部
ポリアクリル酸	4.0 重量部
ポリアクリル酸ナトリウム	1.0 重量部
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.0 重量部
グリセリン	20.0 重量部
D-ソルビトール液	10.0 重量部
合成ヒドロタルサイト	0.1 重量部
モノオレイン酸ポリオキシエチレン ソルビタン(エチレンオキシドの 平均付加モル数=20)	1.0 重量部
精製水	49.1 重量部

上記成分を溶解混合後、縦横2軸伸縮性ポリエステル不織布上に約1000 μ mの厚さに展延し、長径80mm、短径50mmの楕円状に切断し、本発明品を得た。

本発明品の温度25℃、相対湿度60%における180°剥離力は、195g/50mm幅であった。

(2) 比較品Aの調製

本発明品と同一の膏体を、伸縮性でないリント布上に約1000 μ mの厚さに展延し、長径80mm、短径50mmの楕円状に切断し、比較品Aを得た。

比較品 A の温度 25℃、相対湿度 60% における 180° 剥離力は、203g/50mm 幅であった。

(3) 比較品 B の調製

塩酸ジブカイン	0.5 重量部
酢酸ヒドロコルチゾン	0.3 重量部
酸化亜鉛	10.0 重量部
ポリアクリル酸ナトリウム	5.0 重量部
ゼラチン	10.0 重量部
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.0 重量部
グリセリン	20.0 重量部
カリミョウバン	0.05 重量部
クエン酸	0.5 重量部
モノステアリン酸ポリオキシエチレン ソルビタン(エチレンオキシドの 平均付加モル数=20)	1.0 重量部
精製水	47.65 重量部

上記成分を溶解混合後、本発明品と同一の不織布上に約 1000μm の厚さに展延し、長径 80mm、短径 50mm の楕円状に切断し、比較品 B を得た。

比較品 B の温度 25℃、相対湿度 60% における 180° 剥離力は、34g/50mm 幅であった。

剥れずに患部に貼り付いていた時間

② 局所麻酔効果の持続時間

局所麻酔効果により痛みを感じなかった時間

③ 異和感

- ×：異和感が強い
- △：異和感がある
- ：わずかに異和感がある
- ：異和感がない

⑤ 剥す時の痛み

- ×：痛みを強く感じる
- △：痛みがある
- ：わずかに痛みを感じる
- ：痛みを感じない

(6) 試験結果

試験結果を、後記表-1 にまとめた。

本発明品では、貼付時間、局所麻酔効果の持続時間が長く、異和感、剥す時の痛みもほとんどなかったのに対し、温度 25℃、相対湿度 60% での 180° 剥離力が 300g/50mm 幅を超え

(4) 比較品 C の調製

スチレン/イソブレン/スチレン共重合体	40.0 重量部
ポリイソブチレン	10.0 重量部
流動パラフィン	33.2 重量部
エステルガム	3.0 重量部
酸化亜鉛	10.0 重量部
酢酸ヒドロコルチゾン	0.3 重量部
塩酸ジブカイン	0.5 重量部
グリセリン脂肪酸エステル	3.0 重量部

上記成分を加圧加熱式混合機にて 130℃ で溶解混合し、これを、本発明品と同一の不織布上に展延し、冷却した後、長径 80mm、短径 50mm の楕円状に切断し、比較品 C を得た。

比較品 C の温度 25℃、相対湿度 60% における 180° 剥離力は、410g/50mm 幅であった。

(5) 試験方法

現に痛みの症状があり、車の運転など座って仕事をする事の多い痔症患者 5 名に、本発明品、比較品 A～C の各肛門部疾患治療用貼付剤を実際に貼付させ、以下の各項目について試験し、判定した。

① 貼付時間

る比較品 C では、粘着力が強すぎるため、剥す時の痛みが強く、出血につながる例があった。

また、180° 剥離力が 50g/50mm 幅未満の比較品 B では粘着力が弱く、すぐ剥れてしまうため、目的を達することができない。さらに、基布に伸縮性のない比較品 A では、異和感が強いとともに、皮膚の動きに追従できずに剥れやすい傾向にあった。

このように本発明品の効果は、温度 25℃、相対湿度 60% における 180° 剥離力が 50～300g/50mm 幅である粘着剤層と伸縮性の支持体の両方を組み合わせることにより初めて達成されるものであり、このどちらか一方が欠けた場合は達成されない。

(以下余白)

表-1

試料	患者	貼付時間 (時間)	局所麻酔効果の 持続時間(時間)	異和感	刺す時の 痛み	その他 副作用など
本 発 明 品	イ	8.0	7.0	○	○	—
	ロ	7.5	7.5	△	●	—
	ハ	6.0	6.5	○	○	—
	ニ	8.0	8.0	●	●	—
	ホ	8.0	8.0	○	○	—
比 較 品 A	イ	6.5	4.0	△	●	—
	ロ	4.5	4.5	△	○	—
	ハ	3.0	4.0	×	○	—
	ニ	1.0	1.5	×	●	—
	ホ	3.5	1.0	△	●	—
比 較 品 B	イ	0.5	1.0	△	●	—
	ロ	1.0	2.0	△	●	—
	ハ	0.5	0.5	●	●	—
	ニ	0.5	1.5	○	●	—
	ホ	1.5	1.5	△	●	—
比 較 品 C	イ	8.0	5.0	×	×	発赤
	ロ	8.0	3.0	×	×	—
	ハ	8.0	7.0	△	×	出血
	ニ	6.0	4.0	×	△	かゆみ
	ホ	8.0	7.0	×	×	出血

実施例 1

塩酸ジブカイン	0.3 重量部
塩酸ジフェンヒドラミン	0.5 重量部
酢酸ヒドロコルチゾン	0.2 重量部
酢酸トコフェロール	2.0 重量部
酸化亜鉛	10.0 重量部
ポリアクリル酸	4.0 重量部
ポリアクリル酸ナトリウム	1.0 重量部
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.0 重量部
グリセリン	20.0 重量部
モノステアリン酸ポリオキシエチレン ソルビタン(エチレンオキシドの 平均付加モル数=20)	1.0 重量部
アルミニウムグリシネート	0.18重量部
精製水	57.8 重量部

上記成分を溶解練合後、縦横2軸伸縮性のポリエステル不織布上に、厚さ約900 μ に展延し、長さ70mm、短径50mmの楕円形に裁断し、本発明品を得た。この伸縮性不織布は、50%モジュラスが0.5kg/5cm、50%伸長時伸長回復率が55%であった。

本発明品は痔症の治療に用いられる。

なお、本発明品の180°剥離力は、160g/50mm幅であった。

実施例 2

塩酸ジブカイン	0.5 重量部
カルバソクロム	0.2 重量部
酸化亜鉛	10.0 重量部
ポリアクリル酸	5.0 重量部
ポリアクリル酸ナトリウム	1.5 重量部
カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.0 重量部
ポリビニルアルコール	3.0 重量部
グリセリン	40.0 重量部
合成ヒドロタルサイト	0.2 重量部
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (エチレンオキシドの平均付加モル数=60)	2.0 重量部
精製水	31.6 重量部

上記成分を溶解練合後、縦横2軸伸縮性のポリエチレン不織布の片面に厚さ10 μ のウレタン処理をしたシート上に、厚さ1500 μ となるように展延した後、100×150mmに裁断して本発明品を得た。

本発明品は出血性の痔症患に適当な大きさ、形状に切断して使用される。

なお、本発明品の180°剥離力は、210g/50mm幅であった。

実施例 3

塩化ベンゼトニウム	0.2 重量部
塩酸ジブカイン	0.5 重量部
メチルビニルエーテル・マレイン酸共重合体	8.0 重量部
ポリアクリル酸	4.0 重量部
ポリアクリル酸ナトリウム	1.0 重量部
ゼラチン	5.0 重量部
カルボキシメチルセルロースナトリウム	10.0 重量部
グリセリン	25.0 重量部
合成ヒドロタルサイト	0.2 重量部
精製水	46.1 重量部

上記成分を溶解練合後、縦横2軸伸縮性のポリプロピレン不織布上に、厚さ約700 μ に展延し、直径60mmの円形に裁断し、本発明品を得た。

本発明品は痔疾手術後に、患部の菌殺、鎮痛の目的で使用いられる。

なお、本発明品の180°剥離力は、165g/50mm幅であった。

特許出願人 ライオン株式会社
代理人 井理士 白 村 文